

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 02 May 2001 (02.05.01)	
<b>International application No.</b> PCT/EP00/07897	<b>Applicant's or agent's file reference</b> LTS 1999/018 PCT
<b>International filing date (day/month/year)</b> 14 August 2000 (14.08.00)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 27 August 1999 (27.08.99)
<b>Applicant</b> HOFFMANN, Hans-Rainer et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

07 March 2001 (07.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:
2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Pascal Piriou  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. März 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/16218 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C08J 9/28,  
A61K 9/20, 9/16, C08L 5/08

Hans-Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 123, 56566  
Neuwied (DE). ASMUSSEN, Bodo [DE/DE]; Im Schloß-  
garten 10, 56170 Bendorf-Sayn (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07897

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389  
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. August 2000 (14.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ,  
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:  
199 40 795.9 27. August 1999 (27.08.1999) DE

Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): HOFFMANN,

(54) Title: RAPIDLY DECOMPOSING CHITOSAN-BASED PELLETS

(54) Bezeichnung: SCHNELLZERFALLENDE PELLETS AUF DER BASIS VON CHITOSAN

(57) Abstract: This invention relates to porous, rapidly decomposing, contain an active ingredient and pellets which are based on chitosan or an alkaline chitosan derivative manufactured by a dropping method in which an aqueous solution or dispersion of chitosan or an alkaline chitosan derivative, one or more active ingredients, optionally other additives and acid is added drop-wise into a cooling liquid with a maximum temperature of -5 °C and allowed to congeal drop by drop. The congealed droplets or pellets are then isolated and dried. The invention also relates to the use of said pellets in the manufacture of a medicament or a diagnostic product.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltigen Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat hergestellt nach einem Tropfverfahren, bei welchem eine wäßrige Lösung oder Dispersion von Chitosan oder eines basischen Chitosanderivats, einem oder mehrerer Wirkstoffe, ggf. weitere Hilfsstoffe und einer Säure in eine Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von höchstens -5 °C eintropft und dadurch tröpfchenweise zum Erstarren bringt, die erstarrten Tröpfchen bzw. Pellets isoliert und trocknet. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Pellets bei der Herstellung eines Arzneimittels oder Diagnostikums.

WO 01/16218 A1

## Schnellzerfallende Pellets auf der Basis von Chitosan

Die Erfindung betrifft die Herstellung von schnellzerfallenden, partikulären Wirkstoffträgern. Sie betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von porösen, wirkstoffhaltigen Pellets zur peroralen Applikation auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat. Ferner betrifft sie Chitosan-Pellets, die aus diesem Verfahren hervorgehen und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Diagnostika.

Partikuläre Wirkstoffträger erfreuen sich einer großen Beliebtheit in der pharmazeutischen Technologie. Für Produkte zur peroralen Applikation haben sie gegenüber flüssigen Darreichungsformen den Vorteil, daß sie leichter und kompakter sind, eine höhere chemische Stabilität aufweisen und exakter zu dosieren sind. Ein Vorteil der multipartikulären Zubereitungen wie Pellets gegenüber "single units" wie Tabletten ist die bessere Reproduzierbarkeit ihres Verhaltens, vor allem wenn sie hochvariablen physiologischen Bedingungen ausgesetzt sind, da sich aufgrund der Mehrzahl der verabreichten Pellets ihr Gesamtverhalten nach statistischen Gesetzmäßigkeiten um einen zu erwartenden Mittelwert bewegt und einzelne Ausreißer nicht in dem Maße zum Tragen kommen, wie es bei einer Tablette der Fall sein kann.

Der Stand der Technik kennt eine große Zahl an Trägermaterialien, die sich zur Formung von Pellets eignen. Grundsätzlich handelt es sich um physiologisch unbedenkliche Substanzen mit unterschiedlichen chemischen, physikochemischen und mechanischen Eigenschaften. Die Auswahl hängt im Einzelfall von technischen, ökonomischen und regulatorischen Parametern ab, z. B. von der Kompatibilität des Trägermaterials mit dem oder den Wirkstoffen, von den Zer-

falls- und Auflösungseigenschaften, von der Stabilität der Zubereitung, dem Rohstoffpreis, der Verarbeitbarkeit, dem positiven regulatorischen Status für die perorale Anwendung u. s. w.

Neben Pellets für Zubereitungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung beschreibt der Stand der Technik auch solche mit schnellen Zerfallseigenschaften, die in der Lage sind, ihren enthaltenen Wirkstoff rasch abzugeben. Entsprechende Arzneiformen, auch Akutformen genannt, sind bei sporadisch auftretenden Indikationen, bei denen eine möglichst schnelle pharmakologische Wirkung erwünscht ist, besonders gefragt. Beispiele hierfür sind Analgetika, Antitussiva, Antiallergika, Antiasthmatica, Angina-Pectoris-Mittel und andere. Die Trägerstoffe in solchen Zubereitungen sind in der Regel hydrophil bzw. wasserlöslich, um die gewünschten Zerfallseigenschaften zu ermöglichen. Letztere hängen jedoch auch von weiteren Parametern ab, so etwa von dem Vorhandensein von sog. Sprengmitteln, d. h. Substanzen, die in der Lage sind, rasch und unter starker Quellung Wasser aufzunehmen, oder auch von einer möglichst großen wirksamen Oberfläche.

Pellets mit großer äußerer Oberfläche weisen folgerichtig eine kleine Teilchengröße auf. Damit eine Oberfläche wirksam im Sinne der Auflösung ist, muß sie benetzbar sein, was entweder durch die Auswahl des Trägermaterials oder durch den Zusatz von Netzmitteln sichergestellt werden kann. Alternativ hierzu kann eine große Oberfläche auch durch eine hohe Porosität gegeben sein. In diesem Fall spielt der Teilchendurchmesser eine eher untergeordnete Rolle.

DE 42 01 172 C1 b schreibt Pellets, welche als Wirkstoff Aloe Vera-Extrakt enthalten, und in denen als Träger Gelatin oder Kollagen enthalten ist, wobei es sich vorzugsweise um einen kaltwasserlöslichen Typ der Gelatine handelt.

Ein weiterer Trägerstoff, z. B. Dextran, ein Zucker, Zuckeralkohol, Glycin oder Polyvinylpyrrolidon kann ebenfalls enthalten sein. Als Herstellungsverfahren wird vorgeschlagen, ein Tropfverfahren, z. B. unter Verwendung der in DE 37 11 169 A1 offenbarten Apparatur anzuwenden, bei dem die Pellets durch Erstarren der Tröpfchen in einer Kühlflüssigkeit, vorzugsweise in flüssigem Stickstoff entstehen. Eine anschließende Gefriertrocknung führt zu dem gewünschten Endprodukt, das es eine hohe Porosität und Zerfallsgeschwindigkeit aufweisen sollte.

Auch die DE 42 01 173 A1 offenbart derartige Pellets, allerdings enthalten diese ein Dihydropyridinderivat als Wirkstoff.

Diese Cryopellets auf der Basis von Gelatine machen sich die seit langem bekannte Eignung dieses Trägermaterials für die Gefriertrocknung zur Erzeugung Poröser Produkte zunutze: Z. B. befinden sich in Deutschland derartige Produkte zur oralen (z. B. Imodium® lingual, gefriergetrocknete Plättchen, Fa. Janssen-Cilag) und parenteralen Anwendung (z. B. Mumpsvax® Trockensubstanz) auf dem Markt.

Diese gelatine- oder kollagenhaltigen Zubereitungen besitzen den Nachteil, daß ihr Erfolg durch die Verunsicherung der Bevölkerung hinsichtlich der Gefahren einer BSE-Kontamination beeinträchtigt wird. Viele Patienten bzw. Ärzte ziehen Produkte ohne Gelatine vor.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Porösen, schnellzerfallenden Pellets bereitzustellen, welches ohne den Einsatz von Gelatine, Kollagen oder deren Derivate auskommt. Eine weitere Aufgabe ist die Bereitstellung von gelatin- und kollagenfreien, Porösen, schnellzerfallenden Pellets als Wirkstoff-

träger für die Herstellung von Arzneimitteln und Diagnostika.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren nach Anspruch 1 gelöst.

Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, daß sich durch ein Tropfverfahren, bei dem eine wäßrige Dispersion mit Chitosan oder ein basisches Chitosanderivat als Träger-substanz eingesetzt wird und die übrigen Vorgaben nach Anspruch 1 eingehalten werden, Cryopellets bzw. lyophilisierte Pellets mit vergleichbarer Qualität herstellen lassen wie die in der Literatur beschriebenen gelatinehaltigen Pellets.

Pellets im Sinne dieser Erfindung sind sphärische oder annähernd sphärische feste Gebilde mit einem Durchmesser von ca. 0,1 bis 6 mm. Die Dosiseinheit einer pharmazeutischen Pelletzubereitung besteht aus einer Mehrzahl von Pellets. Die Pellets sind schnellzerfallend, d. h. es handelt sich nicht um Pellets mit verzögerter, retardierter, kontrollierter oder modifizierter Freisetzung. Obwohl die Freisetzungsgeschwindigkeit nicht mit der Zerfallsgeschwindigkeit gleichzusetzen ist, stehen die beiden doch im Zusammenhang miteinander, so daß man schnellzerfallende Zubereitungen dann einsetzt, wenn im Sinne einer Akutform auch eine schnelle Wirkstofffreisetzung und ein rascher Wirkungseintritt erwünscht sind. In der Regel zerfallen solche Zubereitungen in physiologischen Flüssigkeiten innerhalb von einigen Minuten. Die Pellets sind zudem porös, d. h. sie weisen eine innere Oberfläche auf, deren Ausmaß im Vergleich zur äußeren Oberfläche nicht vernachlässigbar ist.

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren ist durch eine Abfolge von mehreren Schritten gekennzeichnet, die durchaus bei Bedarf vom Fachmann durch weitere Schritte ergänzt

werden können, welche vor, zwischen oder im Anschluß an die beschriebenen n Verfahrensschritte gestellt werden können.

In einem ersten Schritt wird eine wäßrige Lösung oder Dispersion hergestellt, worin Chitosan oder ein basisches Chitosanderivat, ein oder mehrere Wirkstoffe, ggf. weitere Hilfsstoffe und eine Säure überwiegend gelöst vorliegen, d. h. ihr möglicherweise ungelöster Anteil ist wesentlich kleiner als ihr gelöster Anteil. Dies trifft insbesondere für das als Trägerstoff der Pellets eingesetzte Chitosan oder das basische Chitosanderivat zu; die Verwendung von lediglich suspendiertem Chitosan führt nicht zu geeigneten Pellets mit ausreichender Kohäsion.

Wie fast alle Biopolymere läßt sich Chitosan, welches selbst ein Derivat, nämlich ein partielles Deacetylierungsprodukt des nativen Polymers Chitin darstellt, in vielfältiger Weise derivatisieren und modifizieren, um seine chemischen oder physikochemischen Eigenschaften zu verändern. Ein basisches Chitosanderivat ist ein aus Chitosan durch einen chemischen, biologischen oder physikalischen Modifikationsprozeß hervorgegangenes Polymer, welches jedoch wie Chitosan eine Anzahl an positiven Ladungen besitzt. Durch den Modifikationsprozeß kann die Anzahl der positiven Ladungen kleiner sein als die des Ursprungspolymers; ebenso können durch den Modifikationsprozeß negative Ladungen im Molekül eingeführt worden sein. Im Sinne der Erfindung kann ein beliebiges, physiologisch akzeptables Chitosanderivat verwendet werden, solange es immer noch eine positive Gesamtladung hat oder die Anzahl der positiven Ladungen die Anzahl der negativen Ladungen übersteigt. Bevorzugte Chitosanderivate sind solche, die durch Acylierung des Chitosans entstehen.

Zu den bevorzugten nichtmodifizierten Chitosantypen g hören diejenigen, die eine Molmasse von mehr als 40.000 besitzen;



besonders bevorzugt sind solche mit einer Molmass von mehr als 75.000. Eine bevorzugte Ausführungsform verwendet ferner nichtmodifizierte Chitosane mit einem Acetylierungsgrad von 10 bis 50 %; besonders bevorzugt sind Acetylierungsgrade von 20 bis 45 %.

Der Einsatz von Chitosan oder Chitosanderivaten hat den Vorteil, daß es sich um physiologisch besonders gut verträgliche Biopolymere handelt, die auf einfache Weise aus dem billigen und in großen Mengen vorhandenen Rohstoff Chitin gewonnen werden können, und bei denen eine BSE-Infektionsgefahr ausgeschlossen werden kann.

Während Chitosan in Wasser selbst weitgehend unlöslich ist, steigt die Löslichkeit bei einer Verschiebung des pH-Werts zum sauren Milieu deutlich an. Um eine nennenswerte Polymerkonzentration zu erhalten, ist es daher erforderlich, die Lösung oder Dispersion unter gleichzeitiger Verwendung einer Säure herzustellen. Um diese später aus den Pellets leichter wieder entfernen zu können, hat sich gezeigt, daß die Säure einen niedrigen Siedepunkt aufweisen sollte, nämlich vorzugsweise max. 140°C, insbesondere max. 120°C, besonders bevorzugt max. 100 °C, ganz besonders bevorzugt max. 80°C, wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Trifluoressigsäure, Ameisensäure und Essigsäure. Geeignet sind auch Säuren, die mit Wasser ein niedriger siedendes binäres Azeotrop bilden, wie Essigsäure oder Propionsäure. Vorzugsweise handelt es sich um eine physiologisch unbedenkliche Säure; es ist jedoch auch denkbar, eine weniger verträgliche Säure einzusetzen, solange sichergestellt ist, daß sie später praktisch vollständig aus den Pellets entfernt wird. Dies ist schwieriger bei Säuren, die im Bereich von Wasser oder höher sieden, da drastischere Trocknungsbedingungen eingesetzt werden müssen, bei denen unter Umständen das Produkt übergetrocknet und der Wirkstoff abgebaut wird.

Empfindliche Produkte wird man daher unter vermindertem Druck trocknen oder gefriertrocknen.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um eine Substanz, die verabreicht wird, um im oder am lebenden menschlichen oder tierischen Körper eine pharmakologische Wirkung im weitesten Sinne auszuüben. Darüber hinaus sind in dem Begriff Substanzen eingeschlossen, die zu diagnostischen Zwecken verabreicht werden.

Weitere, dem Fachmann bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe können in der Lösung oder Dispersion ebenfalls vorliegen. Bei diesen kann es sich z. B. um weitere polymere oder nichtpolymere Trägerstoffe handeln, aber auch um Stabilisatoren, Tenside, Zerfallsbeschleuniger, Antioxidantien, Farbstoffe, Pigmente, Aromen, Süßstoffe oder sonstige Geschmacksverbesserer, Bindemittel u. s. w.

In einem weiteren Verfahrensschritt wird die wäßrige Lösung oder Dispersion in eine Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von höchstens  $-5^{\circ}\text{C}$  eingetropft und dadurch tröpfchenweise zum Erstarren gebracht. Die Erzeugung der Tropfen kann z. B. durch eine pipettenartige Vorrichtung, durch eine Nadel oder durch eine Düse geschehen, durch welche die wäßrige Lösung oder Dispersion gepumpt wird. Beim Fall - in der Regel durch die Luft oder eine Schutzgasphase - nehmen die Tröpfchen eine sphärische Gestalt an, die nach dem Eintauchen in die Kühlflüssigkeit konserviert wird, indem das kugelförmige oder annähernd kugelförmige Tröpfchen zum Erstarren gebracht wird. In Abhängigkeit von verschiedenen, dem Fachmann bekannten Parametern, z. B. der Dichte und Viskosität der wäßrigen Phase, der Form, dem Durchmesser und der Grenzflächenspannung an der Abtropfvorrichtung, der Pumpgeschwindigkeit u.s.w., können Tröpfchen mit unterschiedlicher Größe erzeugt werden. Bevorzugt werden solche Ausgestaltung n, b i denen Tröpfchen mit einem Durchmesser

von 0,3 bis 5 mm geformt werden. Die Tröpfchengröße bestimmt maßgeblich die Teilchengröße der aus dem Verfahren hervorgehenden Pellets mit, wenn auch die beiden Größen nicht gleichzusetzen sind. In der Regel wird die modale Tröpfchengröße etwas größer als der modale Pelletdurchmesser sein.

Um eine sofortige Erstarrung zu bewirken, muß die Temperatur der Kühlflüssigkeit deutlich unter 0°C liegen und darf im Sinne der Erfindung höchstens -5°C betragen. Bevorzugt ist die Ausführung der Erfindung mit einer Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von weniger als -15°C. Besonders bevorzugt sind Kühlflüssigkeiten, bei denen es sich um tiefkalte, inerte, verflüssigte Gase oder Gasmischungen handelt, z. B. um flüssige Luft oder flüssigen Stickstoff. Bei einer solchen Ausführungsform ist es am ehesten sichergestellt, daß eine unmittelbare Erstarrung der wäßrigen Lösung oder Dispersion beim Eintritt in die Kühlflüssigkeit geschieht. Derartige Kühlmittel lassen sich auch besonders gut und praktisch vollständig aus dem Produkt entfernen.

In einem weiteren Verfahrensschritt werden die erstarrten Tröpfchen, die nunmehr Pellets darstellen, isoliert. Dies kann je nach der Konfiguration der verwendeten Tropf- und Kühlapparatur auf unterschiedliche Weise geschehen. Eine einfache Möglichkeit ist, die pellethaltige Kühlflüssigkeit durch ein Sieb zu geben. Dabei kann gleichzeitig eine Klassierung der Pellets vorgenommen werden. Erfindungsgemäße Pellets, die aus dem beschriebenen Verfahren hervorgehen, weisen eine Teilchengröße von etwa 0,3 bis 5 mm auf. Bevorzugt sind Pelletdurchmesser von 0,8 bis 3 mm.

In einem weiteren Verfahrensschritt werden die derart isolierten Pellets getrocknet. Wegen des hohen Wassergehaltes sollt bei der Isolierung und Trocknung unter normalen Druckverhältnissen eine Temperatur von etwa 0°C nicht

überschritten werden. Empfehlenswert und erfindungsgemäß bevorzugt ist dagegen die Gefrier Trocknung unter vermindertem Druck, bei der das Wasser auch bei etwas höheren Temperaturen durch Sublimation aus den Pellets entfernt und eine hochporöse Pelletstruktur erhalten werden kann. Diesbezügliche Apparaturen und Verfahrensparameter sind dem Fachmann bekannt.

Die Erfindung betrifft neben dem offenbarten Herstellverfahren auch die Pellets, welche aus dem Verfahren hervorgehen. Entsprechend obigen Ausführungen sind diese sphärisch, porös, schnellzerfallend, und haben vorzugsweise eine Teilchengröße von 0,3 bis 5 mm im Durchmesser, besonders bevorzugterweise 0,8 bis 3 mm. Ihre Zusammensetzung ist ferner so gewählt, daß sie in einer bevorzugten Ausführungsform eine Oberflächenladung aufweisen, die sich als Zetapotential von +0,5 bis +50 mV ausdrücken läßt. Diese Oberflächenladung beruht darauf, daß die Pellets im wesentlichen auf dem Trägerstoff Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat basieren.

Zur besseren Handhabbarkeit und Applizierbarkeit der Pellets können diese dosisweise in Hartgelatine kapseln oder vergleichbare Hartkapseln aus Stärke oder anderen Polymeren abgefüllt vorliegen. Während Hartgelatine kapseln für die Verabreichung von Pellets üblich sind, kann es aufgrund der o. g. BSE-Problematik, von der die Pellets selbst nicht betroffen sind, angebracht sein, ein anderes Kapselmateriale wie z. B. Stärke zu wählen.

Alternativ zur Verabreichung als Hartkapsel ist auch eine Anwendung als Instantzubereitung möglich. In diesem Fall können die Pellets, in einem Mehrdosenbehälter oder auch dosisweise in Sachets verpackt vorliegend, in Wasser oder eine andere Flüssigkeit eingebracht werden, worin sie zerfallen und eine trinkfertige Zubereitung bilden. Für in n

solchen Anwendungszweck, allerdings auch für die Abfüllung in Hartkapseln, kann es notwendig sein, die erfindungsgemäßen Pellets mit weiteren Hilfsstoffen zu mischen, durch welche z. B. ihre Fließfähigkeit, Adhäsionsneigung, Stabilität u.s.w. beeinflusst wird. In diesem Sinne schließt die erfindungsgemäße Verwendung der Pellets jede Art der Weiterverarbeitung zu einem Arzneimittel oder Diagnostikum ein.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat nach einem Tropfverfahren, dadurch gekennzeichnet, daß man
  - a) eine wäßrige Lösung oder Dispersion herstellt, worin
    - Chitosan oder das basische Chitosanderivat,
    - ein oder mehrere Wirkstoffe,
    - eine Säure,
    - ggf. weitere Hilfsstoffeüberwiegend gelöst vorliegen,
  - b) die wäßrige Lösung oder Dispersion in eine Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von höchstens -5°C eintropft und dadurch tröpfchenweise zum Erstarren bringt,
  - c) die erstarrten Tröpfchen bzw. Pellets isoliert und
  - d) trocknet.
2. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung der isolierten Pellets durch ein Gefriertrocknungsverfahren geschieht.
3. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kühlflüssigkeit eine Temperatur von weniger als -15°C aufweist.

4. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Kühlflüssigkeit um ein verflüssigtes Gas oder eine verflüssigte Gasmischung handelt.
5. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Kühlflüssigkeit um flüssige Luft oder flüssigen Stickstoff handelt.
6. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Tröpfchengröße 0,3 bis 5 mm im Durchmesser beträgt.
7. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat eine Molmasse von mehr als 40.000 besitzt.
8. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat eine Molmasse von mehr als 75.000 besitzt.
9. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat inen Acetylierungsgrad von 10 bis 50% aufw ist.

10. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat einen Acetylierungsgrad von 20 bis 45% aufweist.
11. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem basischen Chitosanderivat um ein acyliertes Chitosan handelt.
12. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets durch ein Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche hergestellt wurden.
13. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Zetapotential von +0,5 bis +50 mV aufweisen.
14. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere Teilchengröße von 0,3 bis 5 mm im Durchmesser aufweisen.
15. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere Teilchengröße von 0,8 bis 3 mm im Durchmesser aufweisen.
16. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Applikation in einer Hartkapsel vorliegen.



17. Poröse, schnell zerfallend, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie vor der Einnahme in eine Flüssigkeit gegeben werden, in welcher sie zerfallen.

18. Verwendung von Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels oder Diagnostikums.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08J9/28 A61K9/20 A61K9/16 C08L5/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C08J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 45 246 A (HENKEL) 24 June 1999 (1999-06-24) page 2, line 33 - line 36 page 4, line 9 - line 19	1-18
X	DE 197 56 314 A (PROF. DR. ROLAND BODMEIER) 24 June 1999 (1999-06-24) column 2, line 34 - line 58 column 3, line 18 - line 60 -- -/-	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2000

Date of mailing of the international search report

06/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lensen, H

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 414 (C-635), 13 September 1989 (1989-09-13) & JP 01 152104 A (HOKKAIDO SODA KK), 14 June 1989 (1989-06-14) abstract & DATABASE WPI Week 198930 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-215715 abstract	1-18
X	WO 98 01160 A (DANBIOSYST UK LIMITED) 15 January 1998 (1998-01-15) page 7, line 12 -page 8, line 1	1-18
Y	DE 42 01 179 A (ALFATEC-PHARMA GMBH) 22 July 1993 (1993-07-22) page 3, column 4, line 48 - line 56 page 4, column 6, line 30 - line 45	1-18
Y	EP 0 081 913 B (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 26 June 1985 (1985-06-26) see the whole document	1-18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07897

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19845246 A	24-06-1999	NONE	
DE 19756314 A	24-06-1999	AU 2410199 A WO 9930683 A EP 1037606 A	05-07-1999 24-06-1999 27-09-2000
JP 01152104 A	14-06-1989	NONE	
WO 9801160 A	15-01-1998	AU 3454597 A AU 720989 B AU 3454697 A CA 2257300 A EP 0994726 A EP 0986404 A WO 9801161 A GB 2330532 A GB 2330534 A,B NO 990002 A NO 990003 A	02-02-1998 22-06-2000 02-02-1998 15-01-1998 26-04-2000 22-03-2000 15-01-1998 28-04-1999 28-04-1999 04-01-1999 04-01-1999
DE 4201179 A	22-07-1993	AT 156350 T AT 151631 T AT 142484 T AT 181666 T AU 3343093 A AU 679905 B AU 3343193 A AU 679906 B AU 3343293 A CA 2128242 A,C CA 2128244 A,C WO 9313753 A WO 9313754 A WO 9313757 A DE 59303759 D DE 59306197 D DE 59307073 D DE 59309678 D DK 621775 T DK 620727 T DK 621777 T DK 701815 T EP 0621775 A EP 0620727 A EP 0621777 A EP 0701815 A ES 2108258 T ES 2102637 T ES 2092808 T ES 2133633 T GR 3021223 T GR 3024062 T GR 3024529 T GR 3030675 T JP 7502735 T JP 7502736 T US 5876754 A US 5578307 A	15-08-1997 15-05-1997 15-09-1996 15-07-1999 03-08-1993 17-07-1997 03-08-1993 17-07-1997 03-08-1993 22-07-1993 22-07-1993 22-07-1993 22-07-1993 22-07-1993 17-10-1996 22-05-1997 11-09-1997 05-08-1999 06-10-1997 26-05-1997 21-10-1996 07-02-2000 02-11-1994 26-10-1994 02-11-1994 20-03-1996 16-12-1997 01-08-1997 01-12-1996 16-09-1999 31-01-1997 31-10-1997 31-12-1997 30-11-1999 23-03-1995 23-03-1995 02-03-1999 26-11-1996

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No

PCT/EP 00/07897

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4201179 A		US 6103269 A	15-08-2000
		US 5405616 A	11-04-1995
		US 5401502 A	28-03-1995
EP 81913 B	22-06-1983	AR- 229378 A	29-07-1983
		AT 14047 T	15-07-1985
		AU 552072 B	22-05-1986
		AU 9096682 A	16-06-1983
		BR 8207186 A	11-10-1983
		CA 1197700 A	10-12-1985
		DE 3264450 D	01-08-1985
		DK 551282 A, B,	12-06-1983
		EP 0081913 A	22-06-1983
		ES 518081 D	16-12-1983
		ES 8401610 A	01-03-1984
		GB 2111184 A, B	29-06-1983
		GR 77845 A	25-09-1984
		HU 187197 B	28-11-1985
		IE 53538 B	07-12-1988
		IL 67401 A	27-02-1987
		JP 1621407 C	09-10-1991
		JP 2043534 B	28-09-1990
		JP 58104628 A	22-06-1983
		KR 8801208 B	11-07-1988
		MX 162818 A	26-06-1991
		NZ 202729 A	16-08-1985
		PH 17895 A	21-01-1985
		PT 75971 A, B	01-01-1983
		US 4470202 A	11-09-1984
		ZA 8208740 A	25-07-1984

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C08J9/28 A61K9/20 A61K9/16 C08L5/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C08J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 45 246 A (HENKEL) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 2, Zeile 33 - Zeile 36 Seite 4, Zeile 9 - Zeile 19 ---	1-18
X	DE 197 56 314 A (PROF. DR. ROLAND BODMEIER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Spalte 2, Zeile 34 - Zeile 58 Spalte 3, Zeile 18 - Zeile 60 ---	1-18
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*S\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. November 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lensen, H

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 414 (C-635), 13. September 1989 (1989-09-13) & JP 01 152104 A (HOKKAIDO SODA KK), 14. Juni 1989 (1989-06-14) Zusammenfassung & DATABASE WPI Week 198930 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-215715 Zusammenfassung -----	1-18
X	WO 98 01160 A (DANBIOSYST UK LIMITED) 15. Januar 1998 (1998-01-15) Seite 7, Zeile 12 -Seite 8, Zeile 1 -----	1-18
Y	DE 42 01 179 A (ALFATEC-PHARMA GMBH) 22. Juli 1993 (1993-07-22) Seite 3, Spalte 4, Zeile 48 - Zeile 56 Seite 4, Spalte 6, Zeile 30 - Zeile 45 -----	1-18
Y	EP 0 081 913 B (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 26. Juni 1985 (1985-06-26) see the whole document -----	1-18

# INTERNATIONALER FORSCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu derselben Patentfamilie gehören

Int

ales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07897

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der V öffent lichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der V öffent lichung
DE 19845246 A	24-06-1999	KEINE	
DE 19756314 A	24-06-1999	AU 2410199 A	05-07-1999
		WO 9930683 A	24-06-1999
		EP 1037606 A	27-09-2000
JP 01152104 A	14-06-1989	KEINE	
WO 9801160 A	15-01-1998	AU 3454597 A	02-02-1998
		AU 720989 B	22-06-2000
		AU 3454697 A	02-02-1998
		CA 2257300 A	15-01-1998
		EP 0994726 A	26-04-2000
		EP 0986404 A	22-03-2000
		WO 9801161 A	15-01-1998
		GB 2330532 A	28-04-1999
		GB 2330534 A, B	28-04-1999
		NO 990002 A	04-01-1999
		NO 990003 A	04-01-1999
DE 4201179 A	22-07-1993	AT 156350 T	15-08-1997
		AT 151631 T	15-05-1997
		AT 142484 T	15-09-1996
		AT 181666 T	15-07-1999
		AU 3343093 A	03-08-1993
		AU 679905 B	17-07-1997
		AU 3343193 A	03-08-1993
		AU 679906 B	17-07-1997
		AU 3343293 A	03-08-1993
		CA 2128242 A, C	22-07-1993
		CA 2128244 A, C	22-07-1993
		WO 9313753 A	22-07-1993
		WO 9313754 A	22-07-1993
		WO 9313757 A	22-07-1993
		DE 59303759 D	17-10-1996
		DE 59306197 D	22-05-1997
		DE 59307073 D	11-09-1997
		DE 59309678 D	05-08-1999
		DK 621775 T	06-10-1997
		DK 620727 T	26-05-1997
		DK 621777 T	21-10-1996
		DK 701815 T	07-02-2000
		EP 0621775 A	02-11-1994
		EP 0620727 A	26-10-1994
		EP 0621777 A	02-11-1994
		EP 0701815 A	20-03-1996
		ES 2108258 T	16-12-1997
		ES 2102637 T	01-08-1997
		ES 2092808 T	01-12-1996
		ES 2133633 T	16-09-1999
		GR 3021223 T	31-01-1997
		GR 3024062 T	31-10-1997
		GR 3024529 T	31-12-1997
		GR 3030675 T	30-11-1999
		JP 7502735 T	23-03-1995
		JP 7502736 T	23-03-1995
		US 5876754 A	02-03-1999
		US 5578307 A	26-11-1996



# INTERNATIONALER RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

tes Aktenzeichen

PCT/EP 00/07897

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied( r) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4201179 A		US 6103269 A	15-08-2000
		US 5405616 A	11-04-1995
		US 5401502 A	28-03-1995
EP 81913 B	22-06-1983	AR 229378 A	29-07-1983
		AT 14047 T	15-07-1985
		AU 552072 B	22-05-1986
		AU 9096682 A	16-06-1983
		BR 8207186 A	11-10-1983
		CA 1197700 A	10-12-1985
		DE 3264450 D	01-08-1985
		DK 551282 A, B,	12-06-1983
		EP 0081913 A	22-06-1983
		ES 518081 D	16-12-1983
		ES 8401610 A	01-03-1984
		GB 2111184 A, B	29-06-1983
		GR 77845 A	25-09-1984
		HU 187197 B	28-11-1985
		IE 53538 B	07-12-1988
		IL 67401 A	27-02-1987
		JP 1621407 C	09-10-1991
		JP 2043534 B	28-09-1990
		JP 58104628 A	22-06-1983
		KR 8801208 B	11-07-1988
		MX 162818 A	26-06-1991
		NZ 202729 A	16-08-1985
		PH 17895 A	21-01-1985
		PT 75971 A, B	01-01-1983
		US 4470202 A	11-09-1984
		ZA 8208740 A	25-07-1984

C L A I M S

1. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets based on chitosan or a basic chitosan derivative according to a dripping method, characterized in that

a) an aqueous solution or dispersion is prepared wherein

- chitosan or the basic chitosan derivative
- one or more active substances,
- an acid,
- possibly further auxiliary substances

are predominantly present in solution,

b) the aqueous solution or dispersion is dripped into a cooling liquid having a temperature of maximally  $-5^{\circ}\text{C}$  and is thereby solidified in the form of droplets;

c) the solidified droplets or pellets are isolated and

d) dried.

2. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to Claim 1, characterized in that the drying of the isolated pellets is carried out by means of a freeze-drying process.

3. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to any one of the preceding claims, characterized in that the cooling liquid has a temperature of less than  $-15^{\circ}\text{C}$ .

4. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to any one of the preceding claims, characterized in that

the cooling liquid is a liquefied gas or a liquefied gas mixture.

5. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to any one of the preceding claims, characterized in that the cooling liquid is liquid air or liquid nitrogen.

6. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to any one of the preceding claims, characterized in that the droplet size is 0.3 to 5 mm in diameter.

7. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to any one of the preceding claims, characterized in that the chitosan or chitosan derivative employed has a molar mass of more than 40,000.

8. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to any one of the preceding claims, characterized in that the chitosan or chitosan derivative used has a molar mass of more than 75,000.

9. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to any one of the preceding claims, characterized in that the chitosan or chitosan derivative used has an acetylation degree of 10 to 50%.

10. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to any one of the preceding claims, characterized in that the chitosan or chitosan derivative employed has an acetylation degree of 20 to 45%.

11. Process for the manufacture of porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to any one of the preceding claims, characterized in that the basic chitosan derivative is an acylated chitosan.

12. Porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets based on chitosan or a basic chitosan derivative, characterized in that the pellets are manufactured by means of a process according to one of the preceding claims.

13. Porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to claim 12, characterized in that they have a zeta potential of +0.5 to +50 mV.

14. Porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to claims 12 or 13, characterized in that they have an average particle size of 0.3 to 5 mm in diameter.

15. Porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to claims 12 to 14, characterized in that they have an average particle size of 0.8 to 3 mm in diameter.

16. Porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to claims 12 to 15, characterized in that for purposes of application they are present in a hard capsule.

17. Porous, rapidly disintegrating, active substance-containing pellets according to claims 12 to 15, characterized in that prior to intake they are placed in a liquid in which they disintegrate.

18. Use of the pellets according to claims 12 to 17 for manufacturing a medicament or a diagnostic agent.

## GEBIET DES PATENTWESENS

**Absender:** MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

Ans:

Flaccus, Rolf-Dieter  
Bussardweg 10  
D-50389 Wesseling  
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN  
29.04.2001  
Erh.: .....

PCT

# MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 26.11.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
LTS 1999/018 PCT

## WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP00/07897

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	14/08/2000
---	------------

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
27/08/1999

Anmelder  
**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

#### 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sinanovic, E

Tel. +31 70 340-2672



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>LTS 1999/018 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/07897</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>14/08/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>27/08/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>C08J9/28</b>		
Anmelder <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>07/03/2001</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>26.11.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Lensen, H</b>  Tel. Nr. +31 70 340 2428  

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-10                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

4-9,17,18                ursprüngliche Fassung

1-3,10-16                eingegangen am                      02/08/2001    mit Schreiben vom                      01/08/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,                Seiten:
- ☐ Ansprüche,                    Nr.:



☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-18
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-18
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-18
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1). Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D3 : DE-A-4201179

D4 : WO-A-9801160

D5 : WO-A-9734645

Das Dokument D5 wurde im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben.

2). Art. 33(2) PCT :

Kein Dokument der Stand der Technik offenbart poröse, in physiologischen Flüssigkeiten innerhalb von einigen Minuten zerfallende, wirkstoffhaltige Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat.

3). Art. 33(3) PCT :

Dokument D3, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart ein Tropfverfahren, bei denen eine Makromoleküle und Wirkstoff enthaltende Flüssigkeit in eine tiefkalte Flüssigkeit eingetropt wird, wobei Pellets erhalten wird, von dem sich der Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch unterscheidet, daß kein Schritt, in dem eine Säure, deren Siedepunkt unterhalb von 140°C liegt, zugesetzt wird.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, ein Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden Pellets bereitzustellen, welches ohne den Einsatz von Gelatine, Kollagen oder deren Derivate auskommt als Wirkstoffträger für die Herstellung von Arzneimitteln und Diagnostiken. Die in Anspruch 1 und 12 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT): D5 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von porösen, bioresorbierbaren Chitosan-Perlen durch ein Tropfverfahren, bei dem eine wäßrige Dispersion in Essigsäure eingesetzt wird. (siehe insbesondere Beispiel 1). Die Perle können auch therapeutische Wirkstoffen enthalten (siehe Seite 3, Zeilen 37 - Seite 4, Zeile 1-15).

Dokument D5 beschreibt hinsichtlich des Merkmals "Säure" dieselben Vorteile wie die

vorliegende Anmeldung. Der Fachmann würde daher die Aufnahme dieses Merkmals in das in D3 beschriebene Verfahren als eine übliche Maßnahme zur Lösung der gestellten Aufgabe ansehen. Es ist schon bekannt daß Essigsäure und Wasser ein Azeotrop bilden und zusammen während dem Trocknen entfernt wird.

D4 offenbart Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem Komplex aus Chitosan und DNA. Die Produkte haben ein Zetapotential von +5mV bis +60 mV.

Die abhängigen Ansprüche 2-11 und 13-18 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat nach einem Tropfverfahren, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine wäßrige Lösung oder Dispersion herstellt, worin
  - Chitosan oder das basische Chitosanderivat,
  - ein oder mehrere Wirkstoffe,
  - eine Säure, die einen Siedepunkt von höchstens 140 °C aufweist,
  - ggf. weitere Hilfsstoffeüberwiegend gelöst vorliegen,
- b) die wäßrige Lösung oder Dispersion in eine Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von höchstens -5°C eintropft und dadurch tröpfchenweise zum Erstarren bringt,
- c) die erstarrten Tröpfchen bzw. Pellets isoliert und
- d) trocknet und die Säure aus den Pellets entfernt.

2. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung der isolierten Pellets durch ein Gefriertrocknungsverfahren geschieht.

3. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kühlflüssigkeit eine Temperatur von weniger als -15°C aufweist.

10. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat einen Acetylierungsgrad von 20 bis 45% aufweist.
11. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem basischen Chitosanderivat um ein acyliertes Chitosan handelt.
12. Poröse, in physiologischen Flüssigkeiten innerhalb von einigen Minuten zerfallende, wirkstoffhaltige Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets durch ein Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche hergestellt wurden.
13. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Zetapotential von +0,5 bis +50 mV aufweisen.
14. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere Teilchengröße von 0,3 bis 5 mm im Durchmesser aufweisen.
15. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere Teilchengröße von 0,8 bis 3 mm im Durchmesser aufweisen.
16. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Applikation in einer Hartkapsel vorliegen.

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 27 NOV 2001

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>LTS 1999/018 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/07897</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>14/08/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>27/08/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>C08J9/28</b>		
Anmelder <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG</b>		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>07/03/2001</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>26.11.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   <b>Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016</b>	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Lensen, H</b>  Tel. Nr. +31 70 340 2428  

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-10                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

4-9,17,18                ursprüngliche Fassung

1-3,10-16                eingegangen am                      02/08/2001    mit Schreiben vom    01/08/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,            Seiten:
- ☐ Ansprüche,                Nr.:

☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-18
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-18
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-18
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**



**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1). Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D3 : DE-A-4201179

D4 : WO-A-9801160

D5 : WO-A-9734645

Das Dokument D5 wurde im internationalen Recherchenbericht nicht angegeben.

2). Art. 33(2) PCT :

Kein Dokument der Stand der Technik offenbart poröse, in physiologischen Flüssigkeiten innerhalb von einigen Minuten zerfallende, wirkstoffhaltige Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat.

3). Art. 33(3) PCT :

Dokument D3, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart ein Tropfverfahren, bei denen eine Makromoleküle und Wirkstoff enthaltende Flüssigkeit in eine tiefkalte Flüssigkeit eingetropt wird, wobei Pellets erhalten wird, von dem sich der Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch unterscheidet, daß kein Schritt, in dem eine Säure, deren Siedepunkt unterhalb von 140°C liegt, zugesetzt wird. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, ein Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden Pellets bereitzustellen, welches ohne den Einsatz von Gelatine, Kollagen oder deren Derivate auskommt als Wirkstoffträger für die Herstellung von Arzneimitteln und Diagnostiken. Die in Anspruch 1 und 12 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT): D5 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von porösen, bioresorbierbaren Chitosan-Perlen durch ein Tropfverfahren, bei dem eine wäßrige Dispersion in Essigsäure eingesetzt wird.(siehe insbesondere Beispiel 1). Die Perle können auch therapeutische Wirkstoffen enthalten (siehe Seite 3, Zeilen 37 - Seite 4, Zeile 1-15).

Dokument D5 beschreibt hinsichtlich des Merkmals "Säure" dieselben Vorteile wie die

vorliegende Anmeldung. Der Fachmann würde daher die Aufnahme dieses Merkmals in das in D3 beschriebene Verfahren als eine übliche Maßnahme zur Lösung der gestellten Aufgabe ansehen. Es ist schon bekannt daß Essigsäure und Wasser ein Azeotrop bilden and zusammen während dem Trocknen entfernt wird.

D4 offenbart Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem Komplex aus Chitosan und DNA. Die Produkte haben ein Zetapotential von +5mV bis +60 mV. Die abhängigen Ansprüche 2-11 und 13-18 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat nach einem Tropfverfahren, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine wäßrige Lösung oder Dispersion herstellt, worin
  - Chitosan oder das basische Chitosanderivat,
  - ein oder mehrere Wirkstoffe,
  - eine Säure, die einen Siedepunkt von höchstens 140 °C aufweist,
  - ggf. weitere Hilfsstoffeüberwiegend gelöst vorliegen,
- b) die wäßrige Lösung oder Dispersion in eine Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von höchstens -5°C eintropft und dadurch tröpfchenweise zum Erstarren bringt,
- c) die erstarrten Tröpfchen bzw. Pellets isoliert und
- d) trocknet und die Säure aus den Pellets entfernt.

2. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung der isolierten Pellets durch ein Gefriertrocknungsverfahren geschieht.

3. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kühlflüssigkeit eine Temperatur von weniger als -15°C aufweist.

10. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat einen Acetylierungsgrad von 20 bis 45% aufweist.
11. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem basischen Chitosanderivat um ein acyliertes Chitosan handelt.
12. Poröse, in physiologischen Flüssigkeiten innerhalb von einigen Minuten zerfallende, wirkstoffhaltige Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets durch ein Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche hergestellt wurden.
13. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Zetapotential von +0,5 bis +50 mV aufweisen.
14. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere Teilchengröße von 0,3 bis 5 mm im Durchmesser aufweisen.
15. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere Teilchengröße von 0,8 bis 3 mm im Durchmesser aufweisen.
16. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltig Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Applikation in einer Hartkapsel vorliegen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
DEM GEBIET DES PATENTWESENS

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>LTS 1999/018 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 07897</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>14/08/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>27/08/1999</b>
Anmelder  <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

### 1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C08J9/28 A61K9/20 A61K9/16 C08L5/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C08J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 45 246 A (HENKEL) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 2, Zeile 33 - Zeile 36 Seite 4, Zeile 9 - Zeile 19 ---	1-18
X	DE 197 56 314 A (PROF. DR. ROLAND BODMEIER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Spalte 2, Zeile 34 - Zeile 58 Spalte 3, Zeile 18 - Zeile 60 --- -/--	1-18



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. November 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lensen, H

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 414 (C-635), 13. September 1989 (1989-09-13) & JP 01 152104 A (HOKKAIDO SODA KK), 14. Juni 1989 (1989-06-14) Zusammenfassung & DATABASE WPI Week 198930 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-215715 Zusammenfassung ---	1-18
X	WO 98 01160 A (DANBIOSYST UK LIMITED) 15. Januar 1998 (1998-01-15) Seite 7, Zeile 12 -Seite 8, Zeile 1 ---	1-18
Y	DE 42 01 179 A (ALFATEC-PHARMA GMBH) 22. Juli 1993 (1993-07-22) Seite 3, Spalte 4, Zeile 48 - Zeile 56 Seite 4, Spalte 6, Zeile 30 - Zeile 45 ---	1-18
Y	EP 0 081 913 B (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 26. Juni 1985 (1985-06-26) see the whole document -----	1-18